

BB

An das
Deutsche Patentamt
80297 München

15.00 DM

DEUTSCHES PATENTAMT

<p>① Bandungen des Deutschen Patentamts sind zuachten an:</p> <p>In der Anschreib Straße, Hausnr. und ggf. Postleitzahl angaben</p> <p>Herrn-Patentanwalt Dr. Hans D. Boeters Bereiteranger 16 81541 München</p>		<p>Antrag auf Erteilung eines Patents</p> <p>196 39 456.2</p>	
<p>② Zeichnung des Anwalt/Vertreters (max. 20 Blätter) 5299-081</p>		<p>Zeichnung des Anwalt/Vertreters (max. 20 Blätter) 089765 00 88</p>	
<p>③ Der Empfänger in Fall ① ist der</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder <input type="checkbox"/> Zustellungsbevollmächtigte</p>		<p>ges. Nr. der Allgemeinen Vollmacht</p>	
<p>④ Anmelder</p> <p>Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF) Mascheroder Weg 1 38124 Braunschweig</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> Verteiler Vertreter</p> <p>Dr. Hans D. Boeters Dipl.-Ing. Robert Bauer Dr. Enno Meyer Bereiteranger 16 81541 München</p>	
<p>⑤ Anmeldercode-Nr.</p>		<p>Vertretercode-Nr.</p>	
<p>⑥ Bezeichnung der Erfindung (bei Überlagerung auf gesondertem Blatt - Zusch.) Epothilon-Derivate, Herstellung und Mittel</p>		<p>Zustellende Postleitz-Nr.</p>	
<p>⑦ Sonstige Anträge</p> <p>a. Erstellungen z. Kosten-Nachweis auf der Rückseite</p> <p><input type="checkbox"/> Die Anmeldung ist Zusatz zur Patentanmeldung (zum Patent) → Prüfungsantrag - Prüfung der Anmeldung (§ 44 Patentgesetz)</p> <p><input type="checkbox"/> Recherchenantrag - Ermittlung der öffentlichen Druckschriften ohne Prüfung (§ 43 Patentgesetz)</p> <p><input type="checkbox"/> Lieferung von Ablichtungen der anmelbaren Druckschriften im <input type="checkbox"/> Prüfungsverfahren</p> <p><input type="checkbox"/> Aussetzung des Erteilungsbeschlusses auf _____ Monate (§ 49 Abs. 2 Patentgesetz) (Max. 15 Mon. ab Anmeldung oder Prioritätsdatum)</p>		<p>Allgemeine der Hauptanmeldung (des Hauptpatents)</p>	
<p>⑧ Erklärungen</p> <p>Tatung/Auszeichnung aus der Patentanmeldung → an Überlagerung interessiert (zurverbindlich)</p> <p>mit vorzeitiger Offenlegung und damit früher Aktivitätszeit einverstanden (§ 31 Abs. 2 Nr. 1 Patentgesetz)</p>		<p>Allgemeine der Patentanmeldung</p>	
<p>⑨ Inländische Priorität (Datum, Aktivitätszeit der Veranmeldung)</p> <p>Aussländische Priorität (Datum, Land, Aktivitätszeit der Veranmeldung)</p>		<p>bei Überlagerung auf gesondertem Blatt - Zusch.)</p>	
<p>⑩ Gebührenanzetzung in Höhe von <u>100,00</u> DM</p> <p>Erläuterung und Kosten-Nachweis auf der Rückseite</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Scheck <input type="checkbox"/> Überweisung nach postl. der Einsendungsbestätigung</p> <p><input type="checkbox"/> Gutsachenzeichen sind beizufügen oder nicht auf d. Anmelde-Nach. oder general. Nach.</p>		<p>Allgemeine von rechtsverbindlichen Buchstaben a - e. Deutliche Form München</p>	
<p>⑪ Anlagen</p> <p>1. <u>Verteilungsliste</u> 2. <u>Erfindungsbemerkung</u> 3. <u>Zusammenfassung (ggf. mit Zeichnung)</u> 4. <u>20 Seite(n) Beschreibung</u> 5. <u>ggf. Bezugspatentenliste</u> 6. <u>ggf. Patentansprüche</u> 7. <u>Anzahl Patentansprüche</u> 8. <u>Blau Zeichnungen</u> 9. <u>Abschrift(en) d. Verteilung</u></p> <p>P 2007 0.00</p> <p>PAK 02</p>		<p><input checked="" type="checkbox"/> Telefon vorab am <u>25.09.96</u></p> <p>(Dr. Boeters)</p>	
<p>Boeters-Nr. 0299-081 Nachdruck verboten Can Meynische Verlag KG, Lise-Meitner-Strasse 4-6, 80538 München</p>			

vertraulich/ confidential

BOETERS & BAUER
PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
BEREITERANGER 15
D - 81541 MÜNCHEN

PAO BOETERS & BAUER
BEREITERANGER 15, D - 81541 MÜNCHEN

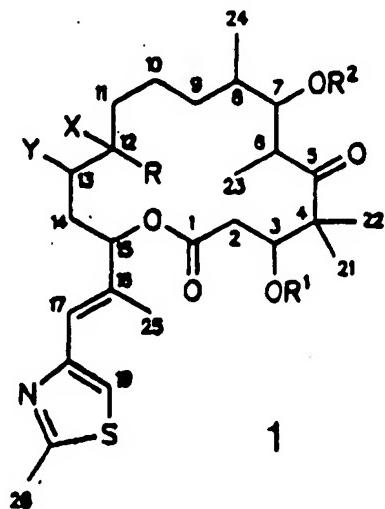
DIPLO.-CHEM. DR. MANO D. BOETERS
DIPLO.-ING. ROBERT BAUER
PHYS. DR. ENNO MEYER
TELEFON: (089) 65 00 66
TELEFAX: (089) 65 39 62
TELEGRAMME PROVENTION, MÜNCHEN

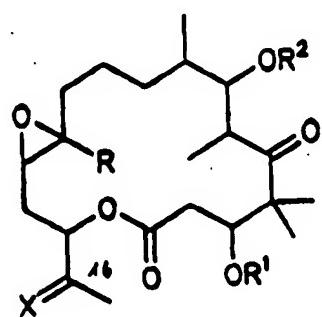
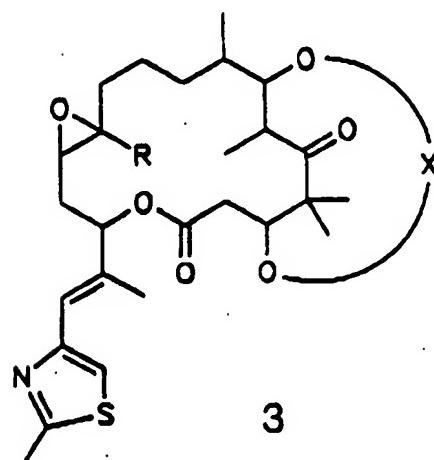
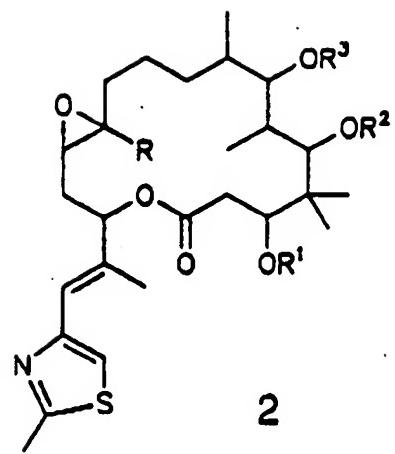
25. September 1996/he

Unser Zeichen: 8299-GBF

Epothilonderivate, Herstellung und Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung der Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 1 bis 7 sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen Mitteln und Mitteln für den Pflanzenschutz.





In den vorstehenden Formeln 1 bis Formel 7 bedeuten:

R = H, C₁₋₄-Alkyl,
R¹, R², R³, R⁴, R⁵ = H, C₁₋₆-Alkyl,
C₁₋₆-Acyl-Benzoyl,
C₁₋₄-Trialkylsilyl,
Benzyl,
Phenyl,
C₁₋₆-Alkoxy-,
C₆-Alkyl-, Hydroxy- und Halogen-
substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

wobei auch zwei der Reste R¹ bis R⁵ zu der Gruppierung -(CH₂)_n- mit n = 1 bis 6 zusammentreten können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

In der Formel 1 sind X und Y entweder gleich oder verschieden und stehen jeweils für Halogen, OH, O-(C₁₋₆)-Acyl, O-(C₁₋₆)-Alkyl, O-Benzoyl.

In der Formel 3 steht X allgemein für -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -CR¹R²-, wobei R¹ und R² die Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR₂-, wobei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

In der Formel 4 bedeutet X Sauerstoff, NOR³, N-NR⁴R⁵, und N-NHCONR⁴R⁵, wobei die Reste R³ bis R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben.

In der Formel 5 bedeutet X Wasserstoff, C₁₋₁₈-Alkyl, C₁₋₁₈-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl.

Für Epothilon A und B sei verwiesen auf DB-A-41 38 042.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 1 sind ausgehend von Epothilon A und B sowie von deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des 12,13-Epoxids zugänglich. Werden dazu

Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z.B. mit einem Aluminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß den allgemeinen Formel 5 erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolgt z.B. bei O-Formyl durch NH₃/MeOH, bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden aus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei denen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z.B. formyliert, mesyliert oder tosyliert und anschließend durch Behandlung mit einer Base z.B. DBU eliminiert wird. Die 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus Epothilon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten, z.B. mit NaOH in MeOH oder MeOH/Wasser. Vorgezugsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 aus Epothilon A oder B oder deren 3-OH- oder 7-OH-geschützten Derivaten durch enzymatische Hydrolyse erhalten, insbesondere mit Esterasen oder Lipasen. Die Carboxylgruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 19-OH-Gruppe durch Alkylierung in Ester umgewandelt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel 7 durch Lactonisierung nach den Methoden von Yamaguchi (Trichlorbenzoylchlorid/DMAP), Corey (Aldrichiol/Triphenylphosphin) oder Kellogg (Omega-Bromsäure/Caesiumcarbonat) in Verbindung der Formel 2 umgewandelt werden. Einschlägige Arbeitsmethoden finden sich bei:

Inanaga et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 52 (1979) 1989; Corey & Nicolaou in J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; und Kruizinga & Kellogg in J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 5183.

Ausbeute: 4 mg (19 %) Isomer I
4 mg (19 %) Isomer II

Isomer I

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film): ny = 3440 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1734 (vs), 1686 (m), 1456 (m), 1375 (w), 1256 (s, Sch), 1190 (w, b, Sch), 1071 (m, Sch), 884 (w), 735 (w) cm⁻¹.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (43 [M-H₂O]⁺), 394 (47), 306 (32), 206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100), 113 (19), 71 (19), 57 (24), 43 (24).

Hochauflösung: C₂₆H₃₉O₆NS ber.: 493.2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493.2478

Isomer II

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.22

IR (Film): ny = 3484 (s, b, Sch), 2942 (vs, Sch), 1727 (vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265 (s), 1190 (w), 1069 (m), 975 (w), cm⁻¹.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (21 [M-H₂O]⁺), 394 (12), 306 (46), 206 (37), 181 (63), 166 (99), 139 (100), 113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28).

Hochauflösung: C₂₆H₃₉O₆NS ber.: 493.2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493.2475

mmol) 98 ‰-iger Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natriumchlorid abgekühlt. Nach Erreichen von -15 °C werden dem Reaktionsgemisch 40 µl (0.423 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und 70 Minuten bei -15 °C gerührt. Nachdem ein Dünnschichtchromatogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsgemisch weitere 6 mg (0.047 mmol) Dimethylaminopyridin, 7 µl (0.047 mmol) Triethylamin, 2 µl 98 ‰-ige Ameisensäure (0.047 mmol) und 4 µl (0.047 mmol) Essigsäureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10). Ausbeute: 5 mg (10 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton. 90 : 10): 0.67

IR (Film): ny = 3497 (w, b, Sch), 2940 (s, b, Sch), 1725 (vs), 1468 (m, b, Sch), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (s), 1175 (vs), 972 (m, b, Sch), 737 (s) cm⁻¹

MS (20/70 eV): m/e (%) = 613 (9 [M⁺]), 567 (43), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 69 (17), 44 (26).

Hochauflösung: C₂₉H₄₀O₉NSCl ber.: 613.2112 für [M⁺] gef.: 613.2131

(Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 95 : 5 - grad - nach Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).

Ausbeute: (20 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton, 75 : 25): 0.27

IR (Film): ny = 3413 (s, b, Sch), 2965 (vs, Sch), 1734 (vs), 1458 (m, b, Sch), 1383 (m, Sch), 1264 (s, b, Sch), 1184 (m, b, Sch), 1059 (s, Sch), 966 (s), 885 (w), 737 (m) cm⁻¹

MS (20/70 eV): m/e (%) = 495 (6 [M⁺]), 477 (8), 452 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (100), 140 (40), 83 (21), 55 (27).

Hochauflösung: C₂₆H₄₁O₆NS ber.: 495.2655 für [M⁺] gef.: 495.2623

Beispiel 6:

Verbindung 3a-d (a-d sind Stereoisomere)

100 mg (0.203 mmol) Epothilon werden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 50 µl (0.686 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der vier Stereoisomeren 3a-d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (27 [M⁺]), 475 (17), 322 (41), 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (100), 151 (33), 125 (18), 113 (15), 96 (39), 81 (23), 64 (58), 57 (42), 41 (19).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺] gef.: 539.1998

Verbindung 3c

Ausbeute: 4 mg (4 %)

R_f (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.38

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (51 [M⁺]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20), 69 (26), 55 (25), 41 (25).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺] gef.: 539.2001

Verbindung 3d

Ausbeute: 1 mg (1 %)

R_f (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.33

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (69 [M⁺]), 322 (35), 306 (51), 222 (41), 178 (31), 164 (100), 151 (46), 96 (31), 81 (26), 69 (34), 55 (33), 41 (35)

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺] gef.: 539.1997

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumdi-hydrogenphosphat-Puffer pH 4.5 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Beseitigung des Lösungsmittel wird das resultierende Rohprodukt in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 µl einer ammoniakalischen Methanolösung (2 mmol NH₃/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4 mg (22 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film): ny - 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch), 1717 (vs, Sch), 1644 (w), 1466 (m, Sch), 1370 (m, Sch), 1267 (s, br, Sch), 1179 (s, Sch), 984 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm⁻¹

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 210 (4.16) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 475 (28 [M⁺]), 380 (21), 322 (37), 318 (40), 304 (66), 178 (31), 166 (100), 151 (29), 140 (19), 96 (38), 81 (20), 57 (26).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₅NS ber.: 475.2392 für [M⁺] gef. 475.2384

Beispiel 9:

Verbindung 6b

50 mg (0.091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 ml Dichlorethan gelöst, mit 2 ml (0.013 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 12 Stunden bei 90 °C gerührt.

Beispiel 10:
Verbindung 6c

5 mg (0.009 mmol) 3,7-Di-O-acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 150 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH₃/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei 50 °C gerichtet.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (67 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0.55

IR (Film): ν = 2934 (s, b, Sch), 1719 (vs, b, Sch), 1641 (m), 1460 (m, Sch), 1372 (s, Sch), 1237 (vs, b, Sch), 1179 (s, Sch), 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm⁻¹.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 210 (4.33) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 517 (57 [M⁺]), 422 (58), 318 (31), 194 (20), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 43 (69).

Hochauflösung: C₂₈H₃₉O₆NS ber.: 517.2498 für [M⁺] gef.: 517 2492

Beispiel 11:
Verbindung 7a

20 mg (0.041 mmol) Epothilon werden in 0.5 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerichtet.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat

IR (Film): ny = 3441 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1600 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch) cm⁻¹

UV (Methanol): λ_{max} (lg epsilon) = 211 (3.75), 247 (3.59) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 567 (1 [M⁺]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 182 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).

Hochauflösung: C₂₉H₄₅O₈NS ber.: 567.2866 für [M⁺] gef.: 567.2849

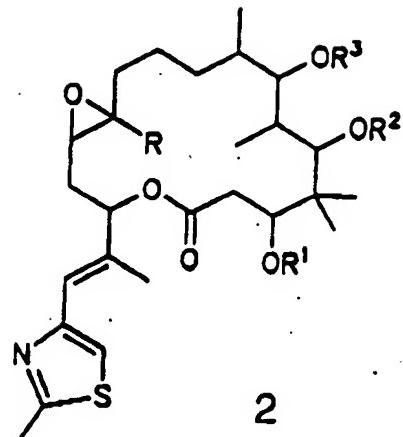
Beispiel 13:

50 mg Epothilon A werden in 20 µl Dimethylsulfoxid gelöst und mit 30 ml Phosphatpuffer (pH 7,1, 30 mM) verdünnt. Nach Zugabe von 5 mg Schweineleberesterase (Fa. Boehringer Mannheim) wird 2 Tage bei 30 °C gerührt. Man säuert mit 2 N HCl auf pH 5 an und extrahiert die Epothilonsäure 7 mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 48 mg (96 %).

Beispiel 14:

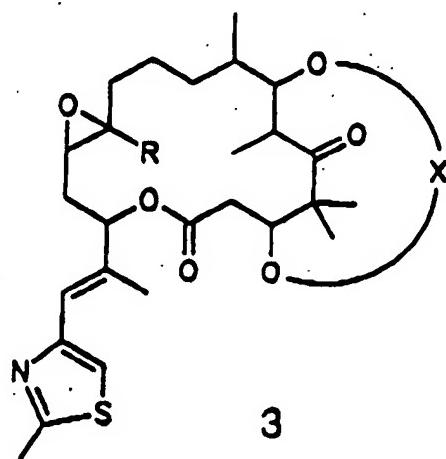
48 mg Epothilonsäure 7 werden in 6 ml THF abs. gelöst und unter Röhren mit 40 µl Triethylamin und 16 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 15 min wird vom Niederschlag abfiltriert und innerhalb von 15 min unter schnellem Röhren in eine siedende Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminopyridin in 200 ml Toluol abs. getropft. Nach weiteren 10 min wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Citratpuffer (pH 4) verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase ergibt nach preparativer HPLC Trennung 15 mg Epothilon A.

2. Epothilonderivat der Formel 2

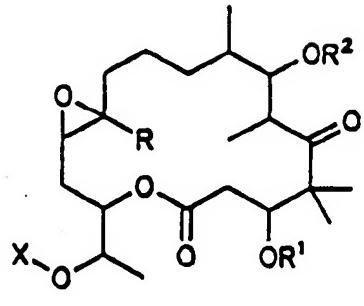


wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl; R¹, R², R³ = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

3. Epothilonderivat der Formel 3



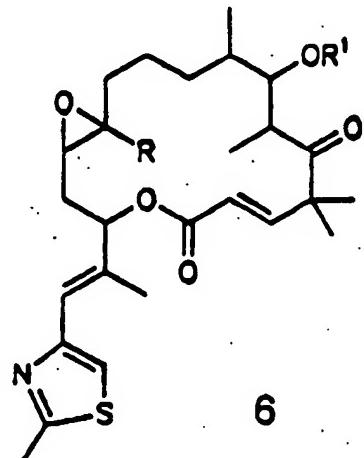
5. Epothilonederivat der Formel 5



5

wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl; R¹, R² = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X Wasserstoff, C₁₋₁₈-Alkyl, C₁₋₁₈-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl bedeutet.

6. Epothilonederivat der Formel 6



6

wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl und R¹ = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl

Epothilonderivat der Formel 7 gemäß Anspruch 7 oder als Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 8

- (a) nach der Yamaguchi-Methode oder
- (b) nach der Corey-Methode oder
- (c) nach der Kellogg-Methode

in das Epothilonderivat der Formel 2 umwandelt und dieses Umwandlungsprodukt isoliert.

10. Mittel für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangehenden Ansprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

11. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostatikum, bestehend aus einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

BB

50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 14 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
ACCESSION NUMBER: 1997:443365 CAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 127:81289
TITLE: Preparation of epothilone derivatives as agrochemicals and pharmaceuticals
INVENTOR(S): Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael
PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft Fur Biotechnologische Forschung Mbh (Gbf), Germany; Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael
SOURCE: PCT Int. Appl., 38 pp.
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: German
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9719086	A1	19970529	WO 96-EP5080	19961118
W: JP, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
DE 19542986	A1	19970522	DE 95-19542986	19951117
DE 19639456	A1	19980326	DE 96-19639456	19960925
EP 873341	A1	19981028	EP 96-939097	19961118
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, FI				
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 95-19542986	19951117
			DE 96-19639456	19960925
			WO 96-EP5080	19961118

OTHER SOURCE(S): MARPAT 127:81289
AB The title compds., e.g., I [R = H, C1-4 alkyl; R1, R2 = H, C1-6 alkyl, C1-6 acyl, benzoyl, C1-4 trialkylsilyl, benzyl, Ph, C1-6 alkoxy; C6 alkyl-, hydroxy-, and halo-substituted benzyl or phenyl; X, Y = H, halo, pseudohalo, OH, acyloxy, alkoxy, benzyloxy; or YZ = O, bond; however, I may not be epothilone A or B], useful as agrochems. and pharmaceuticals (no data), are prep'd. Thus, epothilone A in acetone contg. trifluoroacetic acid was heated overnight at 50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 15 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
ACCESSION NUMBER: 1994:52841 CAPLUS
DOCUMENT NUMBER: 120:52841
TITLE: Epothilone derivatives
INVENTOR(S): Hoefle, Gerhard; Bedorf, Norbert; Gerth, Klaus; Reichenbach, Hans
PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung mbH (GBF), Germany
SOURCE: Ger. Offen., 10 pp.
DOCUMENT TYPE: Patent
LANGUAGE: German
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 4138042	A1	19930527	DE 91-4138042	19911119
DE 4138042	C2	19931014		
WO 9310121	A1	19930527	WO 92-EP2656	19921119
		W: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, US		
		RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE		
AU 9229437	A1	19930615	AU 92-29437	19921119
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 91-4138042	19911119
			WO 92-EP2656	19921119

OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:52841

AB Fungicidal antibiotic epothilones I ($R_1 = H$, alkyl, acyl, Li, etc.; $R_2 = H$, Me) and a fermentative process for their prepn. are claimed. The process for their prepn. comprises the fermn. of Sorangium cellulosum in the presence of a resin. During the fermn. epothilon A ($R_1 = R_2 = H$) and epothilone B ($R_1 = H$, $R_2 = Me$) are bound to the resin. Agrochem. fungicides contg. epothilone A and epothilone B

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.